

Hydrierung von Estern zu Alkoholen mit einem definierten Eisenkomplex

Svenja Werkmeister, Kathrin Junge, Bianca Wendt, Elisabetta Alberico, Haijun Jiao, Wolfgang Baumann, Henrik Junge, Fabrice Gallou und Matthias Beller*

Dem MPI für Kohlenforschung anlässlich des 100-jährigen Bestehens gewidmet

Abstract: Wir präsentieren die erste basenfreie Fe-katalysierte Esterreduktion unter Verwendung von molekularem Wasserstoff. Eine Vielzahl von Carbonsäureestern und Lactonen konnte ohne den Einsatz von Additiven sehr effizient hydriert werden. Auf Grundlage von DFT-Rechnungen und unterstützenden NMR-spektroskopischen Experimenten wird ein Außensphärenmechanismus diskutiert. Bei diesem erfolgt ein simultaner Übergang des Wasserstoffs vom Eisenzentrum und dem Liganden.

Die Reduktion von Estern zu Alkoholen, die eine der bedeutendsten Redoxreaktionen in der organischen Chemie ist, wird oftmals in der Naturstoffsynthese und für die Herstellung von organischen Bausteinen genutzt. Des Weiteren ist diese Methode für die industrielle Produktion von Agrochemikalien, Pharmazeutika sowie Duft- und Aromastoffen wichtig.^[1] Zuverlässige Prozeduren für die Esterreduktion beruhen auf dem stöchiometrischen Einsatz von Aluminium- oder Borhydriden, wobei sich hohe Kosten, geringe Atomökonomie, aufwendige Aufarbeitung und Sicherheitsrisiken als nachteilig erwiesen haben.^[2] Die katalytische Hydrierung verläuft effektiver als die klassischen, stöchiometrischen Reduktionsprozesse, und die Bildung von Salzabfällen kann vermieden werden. Dementsprechend werden in großem Maßstab heterogene, Metalloxid-basierte Katalysatoren für die Hydrierung von Fettsäureestern zu den jeweiligen Alkoholen eingesetzt. Allerdings funktionieren diese Katalysatoren nur unter drastischen Reaktionsbedingungen (hoher Druck und hohe Temperatur).^[3,4] Daher ist die Entwicklung von definierten, metallorganischen Komplexen von steigendem Interesse und bietet ein großes Potenzial.

Tatsächlich wurde in den letzten Jahrzehnten eine große Zahl von homogenen Katalysatoren, bevorzugt auf Basis von Ruthenium, für die Hydrierung von Carbonsäureestern ent-

wickelt.^[5] In der Folge früher Studien von Grey und Pez et al.^[6] konnte ein enormer Fortschritt in diesem Bereich verzeichnet werden.^[7,8] Signifikante Verbesserungen gelangen dabei den Arbeitsgruppen von Saudan,^[9b] Milstein^[9a,c-e] und Kuriyama.^[10] Diese Benchmark-Katalysatoren bestehen aus definierten Ruthenium-Komplexen, die chelatisierende PN- oder Pincer-ähnliche PNP-Liganden tragen. Erst kürzlich präsentierten Milstein et al. zudem die erste Fe-katalysierte Esterhydrierung, bei der jedoch zur Aktivierung eine Base notwendig ist.^[9e]

Wegen unseres langjährigen Interesses an Nichtedelmetall-katalysierten Redoxreaktionen sowie unserer Erfahrungen bei der Reduktion von Carbonsäure-Derivaten^[11,12] begannen wir mit der Entwicklung einer Eisen-katalysierten Reduktion von Carbonsäureestern. Hierbei erfolgt die Hydrierung der herkömmlichen Carbonsäureester, Aroma- und Duftstoffe sowie eines pharmazeutischen Intermediats von Alisporivir ohne den Einsatz von Additiven unter relativ milden Bedingungen.

Zu Beginn unseres Projekts synthetisierten wir, inspiriert durch aktuelle Arbeiten zur Hydrierung von Carbonylverbindungen mit Eisen-Pincer-Komplexen,^[13] einen neuen, molekular definierten Eisenkomplex (**4**; Abbildung 1).^[14,15] Für erste katalytische Untersuchungen wählten wir die Reduktion von Benzoesäuremethylester unter Verwendung von 1 Mol-% **4** bei 50 bar H₂ und 100°C. Die gewünschte Reaktion war nach 6 h beendet, wobei eine sehr hohe Ausbeute von 93 % an Benzylalkohol erhalten wurde (siehe Hintergrundinformationen).

Die Optimierung von Parametern wie Temperatur, Druck und Katalysatorbeladung zeigte, dass die Hydrierung auch bei 60°C funktioniert. Hierbei wurde jedoch eine geringere Ausbeute von **6a** (Tabelle 1, Nr. 1–4) beobachtet. Allerdings konnten bei einem reduzierten Druck von 30 bar H₂ exzellente Produktausbeuten von 97 % (Tabelle 1, Nr. 5) erhalten werden. Auch bei 10 bar H₂ wurde das gewünschte Produkt in einer guten Ausbeute (88 %) gebildet (Tabelle 1, Nr. 6).

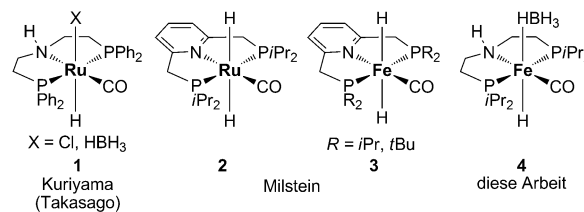


Abbildung 1. Auswahl an Hydrierkatalysatoren **1–3** mit PNP-Liganden und unser Eisenkomplex **4**.

[*] S. Werkmeister, Dr. K. Junge, B. Wendt, Dr. E. Alberico, Dr. H. Jiao, Dr. W. Baumann, Dr. H. Junge, Prof. Dr. M. Beller
Leibniz-Institut für Katalyse e.V.
an der Universität Rostock

Albert-Einstein-Straße 29a, 18059 Rostock (Deutschland)
E-Mail: matthias.beller@catalysis.de

Dr. E. Alberico
Istituto di Chimica Biomolecolare, CNR, Sassari (Italien)

Dr. F. Gallou
Chemical & Analytical Development
Novartis Pharma AG, Basel (Schweiz)



Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201402542> zu finden.

Tabelle 1: Hydrierung von Benzoessäuremethylester: Optimierung.^[a]

| $\text{Ph-C(=O)OMe} \xrightarrow[\text{T, p, 6 h, THF}]{\text{Komplex 4}} \text{Ph-CH}_2\text{OH} + \text{Me-OH}$ | | | | | |
|---|----------------------------------|-----------|------------|------------------------------|-----------------------------|
| | 5a | | 6a | | |
| Nr. | Katalysator- beladung [Mol-%] | T [°C] | p [bar] | Umsatz [%] ^[b] | Ausb. [%] ^[b] |
| 1 | 1 | 130 | 50 | > 99 | 93 |
| 2 | 1 | 100 | 50 | > 99 | 93 |
| 3 | 1 | 80 | 50 | 87 | 82 |
| 4 | 1 | 60 | 50 | 52 | 49 |
| 5 | 1 | 100 | 30 | > 99 | 97 |
| 6 | 1 | 100 | 10 | 91 | 88 |
| 7 | 1 | 100 | 1 | 43 | 6 |
| 8 | 0.5 | 100 | 30 | 3 | 3 |

[a] Benzoessäuremethylester (0.5 mmol), **4** (0.005 mmol), 1 mL THF, 6 h, T. [b] Umsatz und Ausbeute wurden durch GC-Analyse unter Verwendung von Hexadecan als internem Standard ermittelt.

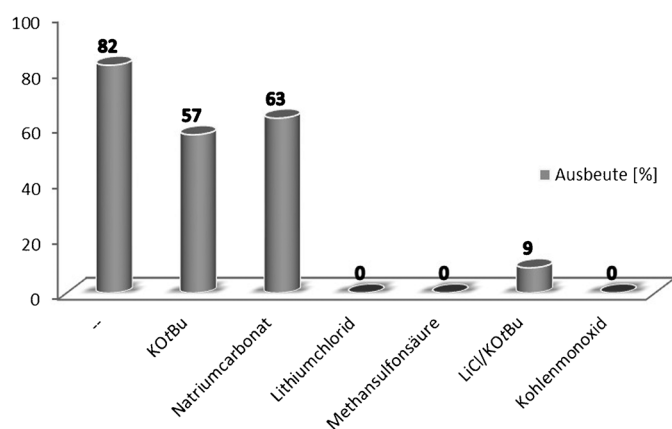


Abbildung 2. Hydrierung von Benzoessäuremethylester mit verschiedenen Additiven: Benzoessäuremethylester (0.5 mmol), **4** (0.005 mmol), Additiv (0.05 mmol) oder 5 bar CO, 1 mL THF, 6 h, 50 bar H₂, 80 °C. Umsatz und Ausbeute wurden durch GC-Analyse unter Verwendung von Hexadecan als internem Standard ermittelt.

An diesem Punkt sollte erwähnt werden, dass fast alle Ruthenium-Katalysatoren eine beachtliche Menge an Base benötigen, um die katalytisch aktive Spezies zu bilden. Für unser Eisensystem ist hingegen keine zusätzliche Base nötig. Dennoch testeten wir den Einfluss von verschiedenen basischen und sauren Additiven in unserer Modellreaktion (Abbildung 2). Um einen Effekt beobachten zu können, verwendeten wir nicht die optimalen Bedingungen (80 °C, 50 bar H₂). Überraschenderweise wurden mit 10 Mol-% KOtBu und Na₂CO₃ geringere Ausbeuten erzielt. Die Zugabe von LiCl oder Methansulfonsäure oder auch die Mischung von Kohlenmonoxid mit Wasserstoff inhibierten die Hydrierung von Benzoessäuremethylester.

Um die allgemeine Anwendbarkeit unseres neuen katalytischen Systems zu überprüfen, wurden verschiedene Ester und Lactone zu den jeweiligen Alkoholen/Diolen mit 1 Mol-% **4** in 1 mL THF bei 30 bar H₂ reduziert (Tabelle 2). Das Modells substrat, das einen fruchtigen Geruch aufweist, wurde in einer exzellenten Ausbeute von 97% hydriert (Tabelle 2,

Tabelle 2: Fe-katalysierte Hydrierung von diversen aromatischen und aliphatischen Estern sowie Lactonen: Aroma- und Duftstoffe.^[a]

| $\text{R}^1\text{-C(=O)OR}^2 \xrightarrow[\text{6 oder 19 h, THF}]{\text{1 Mol-\% 4, 100 oder 120 °C, 30 bar H}_2} \text{R}^1\text{-CH}_2\text{OH} + \text{R}^2\text{-OH}$ | | | | | |
|--|-------|---------|-----------|----------|-----------------------------|
| | 5 | | 6 | 7 | |
| Nr. | Ester | Alkohol | T [°C] | t [h] | Ausb. [%] ^[b] |
| 1 | 5a | 6a | 100 | 6 | 97 |
| 2 | 5b | 6a | 120 | 19 | 86 ^[c] |
| 3 | 5c | 6c | 100 | 6 | 99 |
| 4 | 5d | 6d | 120 | 19 | 68 ^[c] |
| 5 | 5e | 6e | 120 | 19 | 97 |
| 6 | 5f | 6e | 120 | 19 | 67 ^[c] |
| 7 ^[d] | 5g | 6g | 120 | 19 | 97 |
| 8 ^[e] | 5h | 6h | 120 | 19 | 92 |
| 9 ^[d,f] | 5i | 7i | 120 | 19 | 50 |
| 10 | 5j | 6j | 120 | 19 | 89 |
| 11 ^[d] | 5k | 6k | 120 | 19 | 69 ^[g] |

[a] Substrat (0.5 mmol), **4** (0.005 mmol), 1 mL THF, 30 bar H₂, 6 oder 19 h, 100 oder 120 °C. [b] Ausbeuten wurden durch GC-Analyse unter Verwendung von Hexadecan als internem Standard ermittelt. [c] Alkohol **6** = **7**, wurde für die Ausbeutenbestimmung berücksichtigt. [d] **4** (0.01 mmol). [e] **5h** (2 mmol), **4** (0.025 mmol), 4 mL THF, 50 bar H₂, 19 h, 120 °C, 25-mL-Autoklav. [f] L-Menthylacetat (> 97% Enantiomerenreinheit) wurde zu L-Menthol ohne Verlust der chiralen Information hydriert. [g] Ausbeute an isoliertem Produkt.

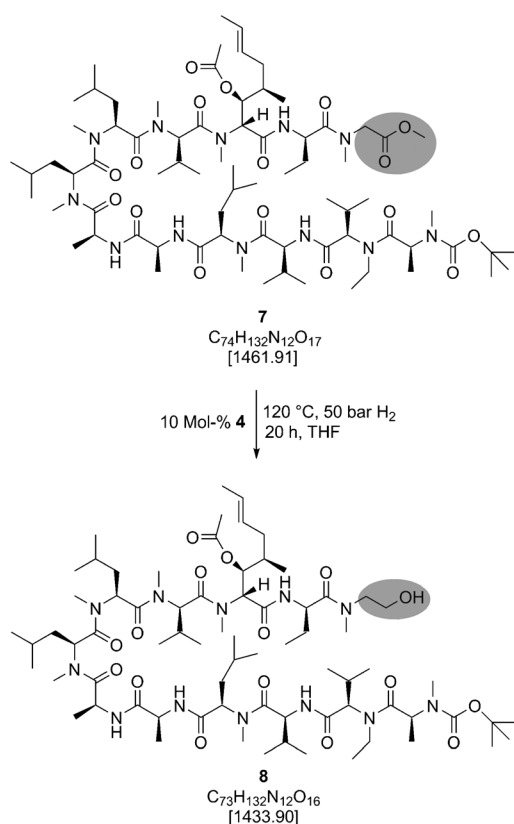
Nr. 1). Für die Reaktion von Zimtsäuremethylester (**5c**) zu 3-Phenyl-1-propanol (**6c**) konnten ein guter Umsatz sowie eine gute Ausbeute erhalten werden (Tabelle 2, Nr. 3). Kurz- und langkettige, aliphatische, lineare Verbindungen wie Propan säurepropylester, Octansäuremethylester, Octansäureoctylester und Methylaurat konnten in Ausbeuten von 67–97% zu den entsprechenden Alkoholen hydriert werden (Tabelle 2, Nr. 4–7). Die Hydrierung von Cyclohexansäuremethylester gab eine hohe Ausbeute von 92% (Tabelle 2, Nr. 8). Die Hydrierung von Menthylacetat (**5i**) führte zu Ethanol und Menthol (**7i**, 50%; Tabelle 2, Nr. 9). Zusätzlich wurden zwei Lactone zu den jeweiligen Diolen in guten bis hohen Aus-

beuten von 89 und 69% umgewandelt (Tabelle 2, Nr. 10 bzw. 11).

Wie in Tabelle 3, Nr. 1 gezeigt, können auch sterisch gehinderte Ester in exzellenten Ausbeuten hydriert werden. So wurde Benzoisopropylester (**5l**) in 96% Ausbeute zu **6l** reduziert. Ebenso hohe Ausbeuten wurden bei der Reduktion von 3,4-Dimethylbenzoesäuremethylester sowie 4-Methoxybenzoesäuremethylester zu den entsprechenden Alkoholen erhalten (Tabelle 3, Nr. 2 und 3). Des Weiteren konnte ein Diester zum Diol reduziert werden (Tabelle 3, Nr. 4), und Cyclobutansäureethylester ergab eine gute Ausbeute von 86% (Tabelle 3, Nr. 7).

Bei der Hydrierung des aliphatischen, ungesättigten Esters **5p** wurde keine Reduktion der Doppelbindung beobachtet (Tabelle 3, Nr. 5). Weiterhin konnte Phthalid (**5s**) zu 71% in den gewünschten Alkohol umgewandelt werden (Tabelle 3, Nr. 8). Hinsichtlich der Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen konnten gute Ergebnisse für halogen- und nitrilhaltige oder heteroaromatische Systeme erzielt werden (Tabelle 3, Nr. 9–14). Zusätzlich wurde 2-Brombenzoesäuremethylester mit einer geringen Ausbeute hydriert (5 Mol-% **4**, 21% Ausbeute).

Um die Effizienz der ersten basenfreien Fe-katalysierte Hydrierung von Estern zu untermauern, richteten wir unsere Aufmerksamkeit auf ein sehr anspruchsvolles und praxisrelevantes Substrat (Schema 1). Das Dodecapeptid **7** ist ein Intermediat der Synthese von Alisporivir, das für Behandlung von entzündlichen und viralen Krankheiten eingesetzt wird.^[16] Ein Schlüsselschritt für die Cyclisierung von **7** zu



Schema 1. Hydrierung des Dodecapeptids **7** zu **8**.

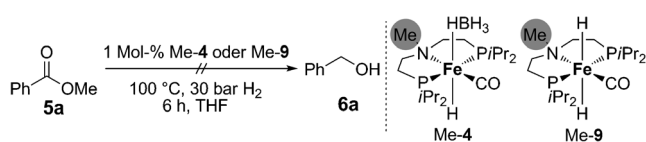
Tabelle 3: Zusätzliche Substrate.^[a]

| $\text{R}^1-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}^2 \xrightarrow[19 \text{ h, THF}]{1 \text{ Mol-\% } \mathbf{4}, 100 \text{ oder } 120 \text{ }^\circ\text{C, } 30 \text{ bar H}_2} \text{R}^1-\text{CH}_2\text{OH} + \text{R}^2-\text{OH}$ | | | | |
|--|-------|---------|-----------|-----------------------------|
| Nr. | Ester | Alkohol | T [°C] | Ausb. [%] ^[b] |
| 1 | | | 120 | 96 |
| 2 | | | 100 | 87 |
| 3 | | | 100 | 87 |
| 4 | | | 100 | 49 |
| 5 | | | 120 | 99 ^[c] |
| 6 ^[d] | | | 120 | 85 |
| 7 | | | 120 | 86 |
| 8 | | | 100 | 71 |
| 9 ^[e] | | | 120 | 85 |
| 10 ^[e] | | | 120 | 62 |
| 11 ^[f] | | | 120 | 86 ^[g] |
| 12 ^[f] | | | 120 | 90 |
| 13 ^[f] | | | 120 | 81 |
| 14 ^[d] | | | 120 | 63 |

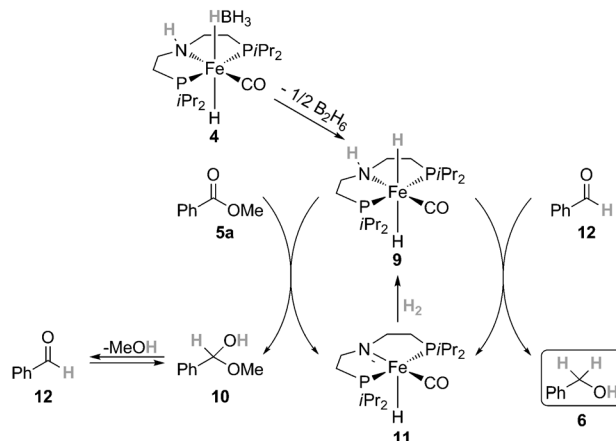
[a] Substrat (0.5 mmol), **4** (0.005 mmol), 1 mL THF, 30 bar H₂, 19 h, 100 oder 120 °C. [b] Ausbeuten wurden durch GC-Analyse unter Verwendung von Hexadecan als internem Standard ermittelt. [c] *cis*-4-Decen-1-ol wurde für die Produktkalibrierung verwendet. [d] **4** (0.025 mmol), 50 bar H₂. [e] Substrat (2 mmol), **4** (0.025 mmol), 4 mL THF, 50 bar H₂, 19 h, 120 °C, 25-mL-Autoklav. [g] Ausbeute an isoliertem Produkt in Form des HCl-Salzes bestimmt.

Alisporivir ist die Reduktion der Ester- zur Alkoholfunktion. In größerem Maßstab wird dieser Schritt heutzutage mit einem Überschuss von Natriumborhydrid realisiert.^[17] Die wesentliche präparative Schwierigkeit der Umwandlung beruht auf der Feinabstimmung der Reaktivität des Systems, um selektiv den terminalen Methylester in der Gegenwart von empfindlichen Acetaten zu reduzieren. Unter Verwendung von Komplex **4** konnte der gewünschte Alkohol in hoher Ausbeute an isoliertem Produkt von 79% und mit exzellenter Selektivität erhalten werden.^[18]

Um einen besseren Einblick in den Mechanismus des Fe-katalysierten Hydrierprozesses zu erhalten, wurden B3PW91-DFT-Rechnungen durchgeführt, wobei Benzoe- und Essigsäuremethylester repräsentativ für aromatische und aliphatische Ester genutzt wurden. Alle rechnerisch erhaltenen Daten sind in den Hintergrundinformationen enthalten, während die wesentlichen Ergebnisse hier diskutiert und verglichen werden. In unserer vorherigen Studie über die Hydrierungen von Nitrilen zu den entsprechenden Aminen unter Verwendung von Komplex **4** postulierten wir auf Grundlage von Rechnungen und experimentellen Befunden einen Außensphärenmechanismus. Dabei findet ein simultaner Übergang des Hydrids vom Eisenzentrum und des Protons vom Stickstoffatom des Liganden auf das Nitril statt, um das Imin zu bilden.^[14b] Der wichtigste Bestandteil dieser Reaktion ist der reversible Prozess aus Hydrierung und Dehydrierung des Katalysators **9** und dessen Amido-Intermediat **11**. Die Energiebarriere für die Addition von Wasserstoff von **11** zu **9** beträgt 17.14 kcal mol⁻¹, und die Reaktion ist geringfügig exergonisch mit 0.33 kcal mol⁻¹. Für die Bildung des Halbacetals liegt die Gibbs-Energie-Barriere von Benzoe- und Essigsäuremethylester bei 21.51 bzw. 22.98 kcal mol⁻¹. Allerdings ist dieser Reaktionsschritt endergonisch mit 11.93 bzw. 10.61 kcal mol⁻¹. Hinsichtlich der Dissoziation des Halbacetals hin zum jeweiligen Aldehyd und zu Methanol ist die Reaktion für Methoxy(phenyl)methanol und 1-Methoxyethanol exergonisch mit 8.21 bzw. 4.05 kcal mol⁻¹. Die Hydrierung von Benzaldehyd zu Benzylalkohol hat eine Gibbs-Energie-Barriere von 6.60 kcal mol⁻¹ und ist zudem exergonisch mit 3.30 kcal mol⁻¹. Im Unterschied dazu hat die Aktivierung von Acetaldehyd zu Ethanol keine Barriere und ist exergonisch mit 6.49 kcal mol⁻¹. Solche kleinen Gibbs-Energie-Differenzen zwischen Aldehyd und Alkohol machen die Reversibilität zwischen Hydrierung und Dehydrierung durch Änderung der Reaktionsbedingungen deutlich. Erwähnenswert ist, dass der erste Schritt der Halbacetal-Bildung der geschwindigkeitsbestimmende Schritt des gesamten Hyperflächenpotentials ist. Die Annahme des Außensphärenmechanismus und die entscheidende Rolle der N-H-Gruppe des PNHPiPr-Liganden wurden zudem experimentell hinterfragt. Eisen(II)-Analoge von **4** und **9** (Me-**4** und Me-**9**) wurden mit dem Liganden PNMePiPr (PNMePiPr = Bis[(2-Diisopropylphosphanyl)ethyl]methylamin) synthetisiert, bei dem der Wasserstoff am zentralen Stickstoffatom des Pincer-Liganden durch eine Methylgruppe substituiert ist.^[19] Erwartungsgemäß führte der Einsatz der beiden Eisenkomplexe Me-**4** und Me-**9** unter den in Tabelle 2 beschriebenen Standardreaktionsbedingungen zu keinem Umsatz von Benzoesäuremethylester (Schema 2). Diese Tatsache macht deutlich,



Schema 2. Hydrierung von Benzoessäuremethylester mit den Komplexen Me-**4** und Me-**9**.



Schema 3. Postulierter Mechanismus für die Fe-katalysierte Esterhydrierung: Benzoessäuremethylester als repräsentatives Beispiel.

dass ein kooperatives Zusammenspiel der N-H-Einheit des Pincer-Liganden und der Fe-H-Gruppierung für die katalytische Hydrierung notwendig ist.

Auf Grundlage dieser Ergebnisse schlagen wir für die Hydrierung von Benzoessäuremethylester (**5a**) folgenden Mechanismus vor (Schema 3): Der Ester wird in einer konzentrierten Weise hydriert. Das Hydrid vom Eisenzentrum und das Proton vom Stickstoffliganden in Komplex **9** werden gleichzeitig an den Ester addiert, sodass das entsprechende Halbacetal **10** und der Amido-Komplex **11** gebildet werden. Als nächstes findet die Dissoziation des Halbacetals **10** zu Benzaldehyd (**12**) und Methanol statt, wobei Komplex **9** durch die Addition von H₂ an **11** zurückgebildet wird. Der letzte Schritt umfasst die Hydrierung des Benzaldehyds zum Benzylalkohol **6a**.^[20]

Wir haben die erste effiziente, basenfreie Fe-katalysierte Hydrierung von Carbonsäureestern und Lactonen entwickelt. Die Leistungsfähigkeit unseres neuen Katalysatorsystems konnte durch die Hydrierung des anspruchsvollen Pharmaintermediats **7** belegt werden. Ein Außensphärenmechanismus, der den simultanen Wasserstofftransfer vom Eisenzentrum und dem Liganden umfasst, konnte auf Basis von Rechnungen postuliert werden.

Experimentelles

Falls nicht anders angegeben, wurden alle katalytischen Hydrierexperimente in einem Parr-Instruments-Autoklaven (300 mL) durchgeführt.

Repräsentatives Experiment: In einer Argonatmosphäre wurde ein Vial mit Komplex **4** (0.005 oder 0.025 mmol) befüllt und in 1 mL absolutem THF gelöst. Die gelbe Lösung wurde 3–5 min gerührt,

bevor der Ester (0.5 mmol) zugegeben wurde. Das Vial wurde in eine Metallplatte gesetzt, die anschließend im Autoklaven platziert wurde. Nach dem Verschließen wurde der Autoklav dreimal mit Wasserstoff gespült, bevor 30 bar H₂ auf die Reaktionsmischung gepresst wurde. Der Autoklav wurde 6, 19 oder 20 h auf 100 oder 120 °C erhitzt. Nach der Reaktion wurde der Autoklav auf Raumtemperatur abgekühlt und der Druck abgelassen. Die Reaktionslösung wurde mithilfe von GC und das isolierte Produkt (Säulenchromatographie: *n*-Pentan/Ethylacetat 2:1) mithilfe von NMR-Spektroskopie, GCMS und HRMS analysiert.

Eingegangen am 18. Februar 2014

Online veröffentlicht am 30. Mai 2014

Stichwörter: Alkohole · Eisen · Ester · Homogene Katalyse · Hydrierungen

- [1] a) P. N. Rylander, *Catalytic Hydrogenation in Organic Syntheses*, Academic Press, New York, **1979**; b) *Handbook of Heterogeneous Hydrogenation for Organic Synthesis* (Hrsg.: S. Nishimura), Wiley, New York, **2001**; c) *Handbook of Homogeneous Hydrogenation* (Hrsg.: J. G. de Vries, C. J. Elsevier), Wiley-VCH, Weinheim, **2007**; d) P. G. Andersson, I. J. Munslo, *Modern Reduction Methods*, Wiley, New York, **2008**.
- [2] S. N. Ege, *Organic Chemistry*, D. C. Heath Company, Lexington **1989**, S. 596.
- [3] Reduktion von Fettsäureestern: Y. Pouilloux, F. Autin, J. Barraud, *Catal. Today* **2000**, *63*, 87–100, zit. Lit.
- [4] a) H. Adkins, *Org. React.* **1954**, *8*, 1, zit. Lit.; b) R. G. Wall (Chevron Research Company), USP 4149,021, **1979**, zit. Lit.
- [5] a) M. L. Clarke, *Catal. Sci. Technol.* **2012**, *2*, 2418–2423; b) S. Werkmeister, K. Junge, M. Beller, *Org. Process Res. Dev.* **2014**, *18*, 289–302.
- [6] a) R. A. Grey, G. P. Pez, A. Wallo, J. Corsi, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1980**, 783–784; b) A. R. Grey, G. P. Pez, A. Wallo, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 7536–7542.
- [7] a) U. Matteoli, M. Bianchi, G. Menchi, P. Prediani, F. Piacenti, *J. Mol. Catal.* **1984**, *22*, 353–362; b) U. Matteoli, G. Mechi, M. Bianchi, F. Piacenti, *J. Organomet. Chem.* **1986**, *299*, 233–238; c) U. Matteoli, G. Menchi, M. Bianchi, F. Piacenti, *J. Mol. Catal.* **1988**, *44*, 347–355; d) U. Matteoli, G. Mechi, M. Bianchi, F. Piacenti, S. Ianelli, M. Nardelli, *J. Organomet. Chem.* **1995**, *498*, 177–186.
- [8] In-situ-Bildung von [Ru(acac)₃]/Phosphan-Katalysatoren: a) Y. Hara, K. Wada, *Chem. Lett.* **1991**, 553–554; b) Y. Hara, H. Inagaki, S. Nishimura, K. Wada, *Chem. Lett.* **1992**, 1983–1986; c) H. T. Teunissen, C. J. Elsevier, *Chem. Commun.* **1997**, 667–668; d) H. T. Teunissen, C. J. Elsevier, *Chem. Commun.* **1998**, 1367–1367; e) K. Nomura, H. Ogura, Y. Imanishi, *J. Mol. Catal. A* **2001**, *166*, 345–349; f) M. C. Van Engelen, H. T. Teunissen, J. G. de Vries, C. J. Elsevier, *J. Mol. Catal. A* **2003**, *206*, 185–192; g) L. Rosi, M. Frediani, P. Frediani, *J. Organomet. Chem.* **2010**, *695*, 1314–1322; h) M. J. Hanton, S. Tin, B. J. Boardman, P. Miller, *J. Mol. Catal. A* **2011**, *346*, 70–78.
- [9] a) J. Zhang, G. Leitus, Y. Ben-David, D. Milstein, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 1131–1133; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1113–1115; b) L. A. Saudan, C. M. Saudan, C. Debieux, P. Wyss, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 7617–7620; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7473–7476; c) E. Fogler, E. Balaraman, Y. Ben-David, G. Leitus, L. J. W. Shimon, D. Milstein, *Organometallics* **2011**, *30*, 3826–3833; d) E. Balaraman, E. Fogler, D. Milstein, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 1111–1113; e) T. Zell, Y. Ben-David, D. Milstein, *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 4773–4777; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 4685–4689.
- [10] W. Kuriyama, T. Matsumoto, O. Ogata, Y. Ino, K. Aoki, S. Tanaka, K. Ishida, T. Kobayashi, N. Sayo, T. Saito, *Org. Process Res. Dev.* **2012**, *16*, 166–171.
- [11] a) S. Zhou, K. Junge, D. Addis, S. Das, M. Beller, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 9671–9674; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9507–9510; b) S. Zhou, D. Addis, S. Das, K. Junge, M. Beller, *Chem. Commun.* **2009**, 4883–4885; c) S. Zhou, K. Junge, D. Addis, S. Das, M. Beller, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2461–2464; d) S. Das, D. Addis, S. Zhou, K. Junge, M. Beller, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1770–1771; e) S. Das, S. Zhou, D. Addis, S. Enthaler, K. Junge, M. Beller, *Top. Catal.* **2010**, *53*, 979–984; f) D. Addis, S. Das, K. Junge, M. Beller, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 6128–6135; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6004–6011; g) S. Das, K. Möller, K. Junge, M. Beller, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 7414–7417; h) S. Das, D. Addis, L. R. Knöpke, U. Bentrup, K. Junge, A. Brückner, M. Beller, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 9346–9350; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 9180–9184; i) S. Das, D. Addis, K. Junge, M. Beller, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 12186–12192; j) S. Das, B. Join, K. Junge, M. Beller, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 2683–2685; k) K. Junge, B. Wendt, F. A. Westerhaus, A. Spannenberg, H. Jiao, M. Beller, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 9011–9018.
- [12] a) D. Bézier, G. T. Venkanna, L. C. Misal Castro, J. Zheng, T. Roisnel, J.-B. Sortais, C. Darcel, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 2061–2066; b) K. Junge, B. Wendt, S. Zhou, M. Beller, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 2061–2065; c) H. Li, L. C. Misal Castro, J. Zheng, T. Roisnel, V. Dorcet, J.-B. Sortais, C. Darcel, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 8203–8207; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 8045–8049; d) A. J. Ruddy, C. M. Kelly, S. M. Crawford, C. A. Wheaton, O. L. Sydora, B. L. Small, M. Stradiotto, L. Turculet, *Organometallics* **2013**, *32*, 5581–5588.
- [13] a) R. Langer, G. Leitus, Y. Ben-David, D. Milstein, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 2168–2172; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 2120–2124; b) R. Langer, Y. Diskin-Posner, G. Leitus, L. J. W. Shimon, Y. Ben-David, D. Milstein, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 10122–10126; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 9948–9952; c) P. O. Lagaditis, P. E. Sues, J. F. Sonnenberg, K. Yang Wan, A. J. Lough, R. H. Morris, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 1367–1380.
- [14] a) E. Alberico, P. Sponholz, C. Cordes, M. Nielsen, H.-J. Drexler, H. Junge, M. Beller, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 14412–14416; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 14162–14166; b) C. Bornschein, S. Werkmeister, B. Wendt, H. Jiao, E. Alberico, W. Baumann, H. Junge, K. Junge, M. Beller, *Nature Commun.* **2014**, im Druck.
- [15] Kürzlich wurde ein anderer Herstellungsweg für diesen Fe-Komplex beschrieben: I. Koehne, T. J. Schmeier, E. A. Bielinski, C. J. Pan, P. O. Lagaditis, W. H. Bernskoetter, M. K. Takase, C. Würtele, N. Hazari, S. Schneider, *Inorg. Chem.* **2014**, *53*, 2133–2143.
- [16] R. M. Wenger, M. Mutter, T. Ruckle (Debiopharm), WO2000001715, **2000**.
- [17] Der Herstellung von Alisporivir ist beschrieben in: J. F. Guichois, Dissertation, Faculté des Sciences de L'Université de Lausanne, **2002** („De Nouveaux Analogues de Cyclosporine A comme Agent anti-HIV-1); P. Bernardi, G. Vuagniaux, R. Crabble (Debiopharm), WO2008084368, **2008**; F. Gallou, B. Riss (Novartis Pharma AG), WO2013167703, **2013**.
- [18] Weiterhin wurden verschiedene Ru-Komplexe für die Hydrierung von **7** getestet. Nur im Falle von Ru-MachoBH wurden vergleichbare Ergebnisse erzielt (siehe Hintergrundinformationen, Tabelle S1).
- [19] Siehe Hintergrundinformationen.
- [20] Für den Beleg für die Bildung von **9** und **11** siehe Lit. [14b].